

干酪营养与健康功能研究进展

罗洁¹ 任发政¹ 吴鸿雁² 王紫薇³ 王静³

(1. 中国农业大学北京食品营养与人类健康高精尖创新中心, 北京 100083;
2. 陆军总医院, 北京 100700; 3. 中国农业大学教育部功能乳品重点实验室, 北京 100083)

摘要: 干酪具有极高的营养价值和生物学价值,是全球贸易量最大的乳制品之一。随着消费者饮食结构的调整及对于干酪营养价值认识的深化,我国的人均干酪消费量也日渐增加,但仍远落后于世界平均水平。我国的干酪还有很大的市场发展空间。阐述了干酪的营养价值,包括蛋白质及功能性多肽、共轭亚油酸、钙和维生素 D 等活性成分,论述了干酪在防护龋齿、减重及抗肥胖、降血压、抗动脉粥样硬化、缓解骨质疏松、抗肿瘤细胞增生、抗氧化等方面的健康功能研究进展。同时提出了低脂干酪的感官品质及营养功能改善、益生菌干酪开发、干酪抗肿瘤机制及干酪对人体心血管系统的影响研究等未来干酪营养学的研究方向,为干酪的营养价值科普及我国干酪的产业发展提供助力。

关键词: 干酪; 营养; 健康; 研究进展

中图分类号: TS252.51 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-1298(2016)12-0253-11

Advances in Nutrition and Health Function of Cheese

Luo Jie¹ Ren Fazheng¹ Wu Hongyan² Wang Ziwei³ Wang Jing³

(1. The Innovation Centre of Food Nutrition and Human Health, China Agricultural University, Beijing 100083, China
2. Army General Hospital, Beijing 100070, China
3. Key Laboratory of Functional Dairy, China Agricultural University, Beijing 100083, China)

Abstract: Cheese is the dietetic mainbody in developed countries, as well as the research hotspot of dairy science. Cheese owns extremely high nutritional and biological values and becomes one of the largest trade of dairy products over the world. As the adjustment of diet structure and deepening understanding of cheese nutritional value, China's per capita cheese consumption has largely increased, but it was still far behind the average level of the world. There is a large market space for cheese development in China, meanwhile, the nutritive values of cheese are still needed to be strengthened. The cheese nutritional components, active ingredients such as the protein and functional peptides, conjugated linoleic acid, calcium and vitamin D are introduced. In addition, the research progress of cheese nutritional component on the heath of human is discussed, such as the protective effect for dental caries, weight reduction or anti-obese effects, anti-hypertensive property, anti-atherosclerosis, beneficial effect on bone health, anti-carcinogenic effects, antioxidation, and so on. In addition, the research direction of the development of cheese nutrition is put forward, such as the improvement of sensory quality and nutritional function of low fat cheese, development of probiotics cheese, mechanism of the anti-carcinogenic effect of cheese, as well as the effect of cheese on the cardiovascular system. In conclusion, the nutritional value of cheese is reviewed, on this basis, it can provide a reference for cheese industry development in China.

Key words: cheese; nutrition; health; advances

收稿日期: 2016-05-17 修回日期: 2016-07-13

基金项目: “十二五”国家科技支撑计划项目(2012BAD12B08)

作者简介: 罗洁(1987—),女,博士后,主要从事乳品加工研究, E-mail: lizzyj925@hotmail.com

通信作者: 任发政(1962—),男,教授,博士生导师,主要从事乳品科学与加工研究, E-mail: renfazheng@263.net

引言

干酪是蛋白质与钙的良好来源^[1],此外,干酪还富含磷、核黄素、维生素 B₁₂、锌、镁、维生素 A、游离氨基酸和功能性多肽等活性成分^[2]。干酪的高营养价值使其拥有巨大的消费市场,成为全球贸易量最大的乳制品之一。据透明度市场研究分析,2013—2019 年全球干酪市场对干酪的需求将以 7.3% 的复合年增长率增长,到 2019 年全球干酪市场销售额预计将达到 1 184 亿美元^[3]。

大量动物试验和流行病学研究表明干酪在人体健康方面发挥着重要作用。以干酪为主的高钙饮食可帮助优化骨量峰值,同时降低成人后骨质疏松性骨折及老年性骨质疏松的风险^[4]。此外,大量前瞻性和横断面研究的数据和临床试验表明,摄食干酪可降低高血压的风险^[5]。最近的临床试验也表明充足的钙摄入能降低体重,并且摄食等量的钙时干酪的效果较牛乳更好^[6]。另外,相关病例对照、前瞻性流行病学研究及干预研究表明钙的摄入对防治结肠癌有利^[7]。干酪中的共轭亚油酸和十八碳烯酸还具有抗癌和抗动脉粥样硬化的功能^[8]。

近年来,我国高血压、高血糖、血脂异常等慢性发病率急剧增加。1973—2010 年,慢性病占我国人群死因构成的比例由 53% 上升到 85%^[9];2012 年全国成人高血压患病人数在 2 亿以上,患病率为 24%;我国成年人群糖尿病患病率从 1980 年的 0.8% 上升至 2010 年的 6.8%;血脂异常也在大幅增加,估计全国血脂异常现患人数 1.6 亿^[10-11]。因此,调整我国消费者饮食结构至关重要。鉴于干酪的高营养价值及其对人体健康的重要作用,国家制定了中长期战略规划,干酪发展取得了显著的成果,我国干酪进口量逐年增加,2014 年中国的干酪进口量(6.569 万吨)是 2012 年的近 2 倍(3.866 万吨)^[12]。但是我国干酪产业起步较晚,年人均干酪消费量只有 22 g,远落后于全球 2.8 kg 的人均消费量^[13]。因此,我国的干酪还有很大的市场发展空间,干酪营养价值的普及和消费习惯的推广仍待加强。本文通过对干酪的营养价值进行解析,并阐述干酪对人体健康功能的研究进展和展望,以期干酪的营养价值科普及我国干酪的产业发展提供助力。

1 干酪的营养价值

干酪是以乳、稀奶油、脱脂乳(或部分脱脂乳)、酪乳或这些原料的混合物为原料,经凝乳酶或其他

凝乳剂凝乳,并排出部分乳清而制成的新鲜或经发酵成熟的产品。干酪加工是对乳的特殊浓缩工艺过程,10 kg 乳约生产 1 kg 干酪。除了将乳中的蛋白质、脂肪等主要成分浓缩近 10 倍外,干酪在成熟过程中还会形成肽、多肽、小肽、氨基酸、有机酸、游离脂肪酸及无机化合物等小分子物质,并富含有机酸、多种矿物元素和维生素等营养成分^[14]。因此,干酪具有极高的营养价值和生物学价值。

1.1 蛋白质

干酪中的蛋白质质量分数为 20% ~ 30%,每 100 g 干酪能提供正常人体膳食所需蛋白质的 30% ~ 50%。此外,干酪能提供除蛋氨酸和半胱氨酸以外所有人体必须的氨基酸,且含量高于儿童和成人的每日摄入量^[15]。根据世界三大权威组织关于能量和蛋白质营养的推荐指南,干酪中必需氨基酸的利用率为 89.1%,是理想的蛋白质供给食物^[16]。

另外,干酪中还具有各类生物活性多肽物质,包括具阿片肽、降血压肽、矿物质结合肽、抗菌肽、免疫调节肽、细胞调节肽、抗癌肽、降胆固醇肽等^[17]。干酪中肽的活性和含量随着成熟时间而变化。

1.2 脂肪

干酪中另一个主要成分为脂肪,占干物质质量分数的 20% ~ 35%。干酪脂肪含饱和脂肪酸、单不饱和脂肪酸及多不饱和脂肪酸。脂肪酸的成分随季节变化,夏季饱和脂肪酸含量下降,不饱和脂肪酸含量增加^[18]。

干酪饱和脂肪酸中最常见的为棕榈酸,其次为肉豆蔻酸以及硬脂酸,而干酪中不饱和脂肪酸中最常见的为油酸。乳脂肪中还存在反式脂肪酸,夏季约为 73.5 g/kg,冬季约为 38.3 g/kg^[19]。反式脂肪酸特别是加工源的反式脂肪酸,被认为是导致冠心病风险增加的主要因素之一^[20]。但是研究显示,反刍类动物的反式脂肪酸却不存在这种危害,相反,研究表明其与人冠心病的患病率呈现轻微负相关的关系^[21-22]。乳脂肪中存在一种反刍类脂肪中典型并特别的反式脂肪酸,称为共轭亚油酸。干酪含共轭亚油酸 0.1 ~ 2.5 g/kg,其质量分数与奶牛品种及饲料种类有关^[23]。多项动物研究表明共轭亚油酸对人类健康有益^[24]。

饱和脂肪酸被普遍认为能导致血脂增加,并可能促进冠心病的发生。然而,实际上每个饱和脂肪酸对血脂胆固醇的水平影响不同^[25]。关于饱和脂肪酸的生理功能及近来的流行病学研究表明,需要对具体的饱和脂肪酸种类进行区分,而不能再把它们当做一个整体统一看待^[26]。此外,某些脂肪酸通

过参与蛋白修饰(乙酰化)、基因表达、基因调控、多不饱和脂肪酸生物活性调控及脂肪沉积等在细胞调控中发挥重要作用^[25,27-28]。综上,由于乳中饱和脂肪酸的营养功能,不该为了降低总的饱和脂肪酸摄入量而降低乳制品消费^[29]。

1.3 乳糖

原料乳中约 98% 的乳糖在排乳清时排出,而残留的乳糖在干酪成熟过程中在发酵剂等微生物的作用下代谢成乳酸,进而代谢成二乙酰、乙醛、乙酸、乙醇和二氧化碳^[30]。因此,成熟干酪基本不含乳糖,而世界上约有 70% 的成人患有乳糖不耐症,因此患有乳糖不耐症的人可以选择摄食干酪以获得乳中不可缺少的营养组分,如钙。

1.4 维生素与矿物质

乳制品中富含所有维生素及矿物质,其中最重要的就是钙。干酪中丰富的钙含量也是干酪被誉为

“奶黄金”的主要原因。每千克半硬质或硬质干酪中含钙 6 ~ 11 g,软质干酪中因为经过牛乳的酸化过程,钙含量较低。一份(50 g)半硬质或硬质干酪的钙含量可完全满足成人钙日需求量(1 200 mg)的 1/3 ~ 1/2^[31]。因此,对于孕妇、中老年人及成长发育旺盛的青少年儿童来说,干酪是最好的补钙食品之一。

除了钙以外,干酪也是磷、锌和镁的优良来源,相对较高的盐含量通常被认为与高血压有关,但研究表明干酪中的其他成分,如钙和特定的生物活性多肽,能抵消其副作用。此外,一份硬质干酪含有日常推荐摄入量 15% 的维生素 A、10% 以上的维生素 B₂、20% 以上的维生素 B₆以及约 40% 的维生素 B₁₂,而相应的能量只占日常饮食的 10%^[32]。

1.5 代表性干酪营养组分

不同种类干酪的主要营养成分如表 1^[33]所示。

表 1 不同种类干酪的主要成分值
Tab. 1 Values of main composition for different cheeses

营养素	Camembert 干酪	Mozzarella 干酪	Cheddar 干酪	Gouda 干酪
能量/(kcal·(100 g) ⁻¹)	300	300	404	392
水分/(g·(100 g) ⁻¹)	51. 8	50. 01	37. 02	29. 16
蛋白质/(g·(100 g) ⁻¹)	19. 8	22. 17	22. 87	35. 75
碳水化合物/(g·(100 g) ⁻¹)	0. 46	2. 19	3. 09	3. 22
总脂肪/(g·(100 g) ⁻¹)	24. 26	22. 35	33. 31	25. 83
饱和脂肪酸/(g·(100 g) ⁻¹)	15. 259	13. 152	18. 867	16. 410
单不饱和脂肪酸/(g·(100 g) ⁻¹)	7. 023	6. 573	9. 246	7. 515
多不饱和脂肪酸/(g·(100 g) ⁻¹)	0. 724	0. 765	1. 421	0. 569
胆固醇/(mg·(100 g) ⁻¹)	72	79	99	68
钠/(mg·(100 g) ⁻¹)	842	627	653	1376
钾/(mg·(100 g) ⁻¹)	187	76	76	92
钙/(mg·(100 g) ⁻¹)	388	505	710	1184
铁/(mg·(100 g) ⁻¹)	0. 33	0. 44	0. 14	0. 82
镁/(mg·(100 g) ⁻¹)	20	20	27	44
磷/(mg·(100 g) ⁻¹)	347	354	455	694
维生素 A/(IU·(100 g) ⁻¹)	820	676	1242	781
叶酸/(μg·(100 g) ⁻¹)	62	7	27	7
维生素 B ₁₂ /(μg·(100 g) ⁻¹)	1. 30	2. 28	1. 10	1. 20
维生素 D/(IU·(100 g) ⁻¹)	18	10. 6	24	19

Camembert 干酪起源于法国,是一种霉菌熟化的软质干酪。干酪成熟期间青霉和白霉在干酪表面生长,呈现白色霉菌的外壳,而内部干酪组织在成熟过程中水解,呈黄色或微黄色。由于 Camembert 干酪是霉菌成熟型干酪,微生物组成复杂,因此利于乳蛋白降解形成小分子生物活性肽^[34]。Mozzarella 干酪起源于意大利,其独一无二的可塑性和鲜凝乳在热水中的揉捏、拉伸处理,赋予了其独特的弹性纤维状结构、熔化性和拉伸性,因此被广泛应用在比萨饼

的加工中^[35]。Mozzarella 干酪成熟期较短,属于软质干酪,含水率较高。Cheddar 干酪起源于英国,属半硬质到硬质的细菌成熟型干酪,成熟时间一般为 3 ~ 12 个月,或达到 24 个月^[36]。由于 Cheddar 干酪成熟时间较长,含水率较低,且成熟过程中蛋白质、脂肪及乳糖水解,因此多肽及脂肪酸小分子含量较高。Gouda 干酪是荷兰干酪最具代表性的干酪,表面覆有一层标明口味的薄蜡,风味温和,口感细腻柔滑,并略带咸味,奶香浓厚^[37]。Gouda 干酪成熟期

长,含水率较低,而蛋白质含量较高,钙也因此得到富集,可达到 1 184 mg/(100 g)(表 1)。

2 干酪的健康功能

2.1 防护龋齿

龋齿是最普遍的牙科疾病,是由于牙菌斑微生物利用糖分和淀粉发酵产生的酸性物质酸蚀牙釉质而导致。虽然乳中含有糖类,但动物和人群试验的研究表明,乳糖不会诱发龋齿,食用乳制品甚至能降低大鼠的龋齿发生率^[38]。研究表明,干酪的抗龋齿效果基于其中的多种成分。一方面,钙和磷能够抑制牙菌斑 pH 值的下降,即摄入乳制品后酸性物质的合成减少,这可能与咀嚼干酪所分泌的唾液的缓冲作用有关。由于唾液中包含有过饱和的钙和磷离子,牙釉质在中性环境中被矿化,因此摄入甜食后,咀嚼一块干酪能够帮助牙菌斑 pH 值快速回升到中性值^[41]。此外,研究表明摄入干酪能显著增加牙菌斑的钙含量,为牙釉质补充矿物质,从而降低龋齿的发生几率^[39]。动物试验也显示,干酪对 *Streptococcus mutans* 等生龋微生物的新陈代谢和存活率具抑制作用^[40]。另一方面,酪蛋白也在对抗龋齿中发挥着重要作用。酪蛋白能选择性地改变牙菌斑的微生物组成^[41]。酪蛋白磷酸肽(CPP)为磷酸化程度不同的肽,通过酶解酪蛋白组分在体内外释放^[42]。CPP 与高浓度的钙、磷发生反应,形成磷酸钙复合物,这些复合物能为牙釉质补充矿物质,因此从干酪中分离的 CPP 已广泛应用于牙膏、凝胶和口香糖等产品中^[43]。

2.2 减重及抗肥胖

肥胖会增加冠心病、高血压、糖尿病和其他新陈代谢紊乱的发病风险^[44],因此,想要减肥的人群通常选择放弃食用脂肪含量不低的乳制品。然而,研究表明,超重女性日常摄入全脂奶、酸奶或干酪(摄入量约 50 g/d)反而会降低体重,而低于或高于此摄入量则没有效果。当调整身体质量指数(BMI)后,发现这一结果只对摄入干酪、全脂乳、酸乳的正常体重女性有显著效果^[45]。因此,乳制品的摄入与体重变化之间的关系因乳制品种类和体重的不同而有所差异,其中,钙的作用很重要。

ZEMEL 等^[46]发现,钙摄入量从 400 mg 增加到 1 000 mg 能使体脂降低 4.9 kg。一项长达 2 年针对 18~31 岁年轻女性的随机干预试验发现,高钙、适宜的能量摄入及低维生素 A 饮食的女性具有较低的体重和体脂水平^[47]。关于这一结果的确切机制尚未阐明,其可能的原因是钙和脂肪酸在肠内形成了复合物,从而抑制了脂质的吸收。膳食中的钙可

通过抑制骨钙三醇的生成,刺激脂解作用从而降低脂肪细胞内脂质的积累^[48]。另一方面,干酪的高蛋白含量使人食用干酪后具有较高的饱腹感,因此有助于减肥人士实施限制能量摄入的膳食方式^[49-50]。此外,干酪中的其他生物活性成分,如共轭脂肪酸也可能会对体重控制和血液组分产生影响^[51-53]。尽管如此,干酪对体重降低和抗肥胖的影响尚未得到一致结论^[54-55]。

另外,摄食干酪可能对腹部脂肪囤积具有缓解效果,而腹部脂肪正是目前已知的促发代谢综合征的重要因素之一。腹部脂肪的囤积比等量脂肪在臀部的囤积导致的健康风险更大^[56]。

2.3 降血压

高血压是诱发冠心病和脑卒中的主要因素。研究发现,干酪的摄入对降血压能产生有益效果,尤其是对轻度高血压患者,其中,钙和生物活性肽发挥着重要作用。

首先,20 世纪 80 年代早期的一些流行病学调查发现钙摄入与血压存在负相关趋势,钙摄入低的人群患高血压的几率更高。随后的试验和临床调查提供了进一步的证据,证实钙与血压间存在关联^[57-58]。同时,对基于这一试验所进行的 28 个试验的多元分析显示,无论是高血压患者还是总体样本人群,补钙后收缩压都显著下降^[59]。此外,也有研究显示钙的补充能显著降低妊娠引起的高血压和先兆子痫的发生^[60],但关于这一结论研究尚未达成一致^[61]。

除钙之外,钾和镁也有益于控制血压^[62-63]。MILLER 等^[64]对以上研究总结后认为,摄入推荐量的乳制品能优化人体内的血压调节机制,且摄入量不够反而会增加患高血压性心脏病的风险。最新的研究也证实了乳制品对血压的有益影响^[65]。

另一方面,干酪是生物活性肽的丰富来源,其中最有研究价值的生物学功能是血管紧张素转换酶(ACE)的抑制功能。ACE 是血压调节机制中的关键酶,它能使血管紧张素 I 转换成高活性的血管紧张素 II,并使血管舒缓激肽的抑制作用失活^[66]。在干酪中,生物活性肽产生于成熟过程中蛋白酶和肽酶引发的次级代谢过程中。通过 ACE 的抑制作用,干酪中的生物活性肽对高血压可产生有益影响。抗高血压活性的肽在自发性高血压小鼠的试验上得到验证^[67]。研究显示,不同干酪的 ACE 抑制活性会随着生物活性肽的种类不同而有所差异^[68-70]。在这些 ACE 抑制肽中,缬氨酸-脯氨酸-脯氨酸三肽(VPP)和异亮氨酸-脯氨酸-脯氨酸三肽(IPP)属于 ACE 抑制功能中最有效的肽段,极易被肠道吸收,

且由于包含 C 端的蛋白质序列,被证实更耐受蛋白酶和肽酶消化带来的进一步降解,而 VPP 和 IPP 被编码在乳中的 β -酪蛋白内^[71]。因此,干酪能形成 VPP 和 IPP,因而也具有 ACE 抑制活性。串联质谱试验使得对不同干酪源的抗高血压肽 IPP 和 VPP 的定量成为可能^[72-73]。研究表明,干酪含 VPP 0 ~ 224 mg/kg,含 IPP 0 ~ 95 mg/kg;且软质干酪中浓度低,半硬质和硬质干酪中浓度中等,特硬质干酪中的浓度最高^[72,74]。干酪所含的 VPP 和 IPP 与目前具有降血压功效的商业化发酵乳制品或降血压药的浓度相近。此外,研究表明,干酪加工中的原料乳预处理、发酵剂、热烫拉伸和成熟时间等因素都会影响干酪中最终的 VPP 和 IPP 浓度^[72]。但是,影响这 2 种生物活性肽在干酪中浓度的因素还需进一步研究阐明,另外,为鉴定含高浓度 VPP 和 IPP 的干酪降压功效,对原发性高血压大鼠和/或高血压患者的体内试验也十分必要。

2.4 改善心血管健康

乳制品消费与血清的尿酸水平呈负相关^[75],摄入低脂乳制品对早期心血管疾病有显著的抑制作用^[76]。研究表明,用 Gouda 干酪饲喂膳食中含脂 20% 的大鼠,发现其低密度脂蛋白中胆固醇的量和血清中低密度脂蛋白水平更低^[77]。对 49 个成年人的随机干预试验表明,进食与黄油相同脂肪含量的干酪,低密度脂蛋白胆固醇浓度并不会增加^[78],这可能是由于干酪的高钙含量而导致脂肪排泄程度更高^[79]。在此基础上,SOERENSEN 等^[80]对 50 个年轻男性分组进行横断面研究,发现与对照组饮食相比,进食牛乳和干酪导致饱和脂肪酸、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇降低,并引起脂肪的排出。但是,牛乳和干酪的作用无显著性差异,可能与其钙离子含量相同有关。另一项流行病学干预研究却发现摄食干酪组脂肪排泄情况与对照组无显著性差异^[81]。此外,一项横断面研究表明:女性食用更多的干酪会导致血液中高密度脂蛋白胆固醇升高,而低密度脂蛋白胆固醇降低,而男性食用更多的干酪却显示出更高的 BMI、腰围指数、高密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇浓度及舒张压^[82],即不同性别食用干酪对心血管疾病的作用不同。

另一方面,已有动物试验表明异型共轭亚油酸能降低动物泌乳的乳脂肪含量,改变其免疫活性,并降低心血管疾病的风险^[83]。流行病学的短期饮食干预试验表明,进食富含共轭亚油酸的干酪可有效降低动脉粥样硬化等心血管疾病的风险^[8,84]。然而,摄入共轭亚油酸可有限地增加血清和乳中的共轭亚油酸水平,但不影响总乳脂肪含量、血浆和乳的

免疫指数,以及心血管疾病的风险^[85]。因此,关于干酪对人体心血管的作用定论还需要大量安全性和有效性的数据积累。

2.5 提高骨骼健康

钙对人体骨骼健康的作用已得到普遍认可。干酪能提供大量的钙,对乳糖不耐受者有利。由于自我感知乳糖不耐受而限制乳制品摄入的青少年女性与无感知乳糖不耐受的女性相比,钙摄入量和脊柱骨矿物质含量都显著偏低^[86]。KATO 等^[87]的试验表明,通过摄入干酪补钙的大鼠,其骨密度较对照组显著增加,且通过干酪摄入的钙甚至比食用牛乳摄入的钙作用更为显著。此外,与安慰剂组、补钙药片组、无维生素 D 组相比,用干酪补钙对胫骨的皮质厚度增加程度最大。另一组对 10 ~ 12 岁儿童的调查数据也验证了这一结论^[88]。此外,前瞻性对照研究发现^[89],进食软质白霉干酪后的人体内钙、维生素 D 和蛋白质含量增加,破骨细胞活力 (TRAP 5b) 受抑制,同时激活胰岛素样生长因子 (IGF - I),刺激血清骨合成因子生成。

干酪中除钙以外的其他组分 (如镁和维生素 D) 也在提高骨密度和减少骨质流失等方面发挥着重要作用。但是,磷具有降尿钙作用,因此摄入干酪带来的大量的磷可能会对骨密度产生负面影响。但 BIZIK 等^[90]研究显示,干酪中的钙磷比小于 2:3,因此干酪中高含量的磷摄入不会促进骨吸收,即磷对骨骼的影响需考虑食物中的钙磷比,通过干酪摄入的磷对骨骼无显著性影响^[91]。另外,近期的临床研究表明,一些降压药,尤其是 ACE 抑制剂能通过增加血管紧张素 II 的活性而活化骨细胞影响骨骼生长,减少骨折的发生率^[92],而干酪中富含 ACE 抑制肽。此外,研究表明 CPP 也可影响成骨细胞的生长和分化^[93]。

2.6 抗癌

大量的病例对照、前瞻性流行病学研究及临床干预试验表明钙和维生素 D 能降低结肠癌的患病风险。MCCARRON 等^[94]对现有数据进行分析,得出结论认为每天摄入 3 ~ 4 份乳制品可使结肠癌 3 年的发病风险降低 5%,医疗费用 5 年可降低 10 亿美元。

除了钙以外,干酪中还存在共轭亚油酸和鞘脂类、活性多肽等具抗癌作用的物质。共轭亚油酸的抗癌作用已得到大量体外试验和动物试验的验证,结果证明,共轭亚油酸通过调节细胞增殖和细胞凋亡,调控基因表达,影响类花生酸合成、代谢以及抗氧化机制抑制癌变发生^[95]。共轭亚油酸对人体是否有抗癌作用则需要进一步研究证实。乳脂肪富含

大量磷脂,磷脂中一大类为鞘脂。鞘脂与细胞的生长、增殖、分化、凋亡、转移等细胞过程都密切相关,并在肿瘤形成、发展过程中起着重要的调节作用^[96-97]。已有流行病学研究对鞘脂在结肠癌发展中的防护作用作出评估^[98]。除了大豆(189 mg/kg)以外,磷脂的最好来源就是乳制品,牛奶、全脂奶油、黄油、干酪含磷脂分别为 115、490、710、995 mg/kg^[99]。此外,乳中的乳铁蛋白和乳铁蛋白肽被发现可抑制癌细胞的生长,与体内和体外的 DNA 损伤机制有关^[100-102]。除了其明确的正电荷和疏水性,其两亲构象是其抑制恶性细胞增生的关键因素^[103]。

目前,关于干酪的抗肿瘤活性评价都是基于干酪提取物或干酪乳清。YASUDA 等^[104]研究了商业干酪产品在 HL-60 人早幼粒细胞白血病细胞癌模型对细胞生长和诱导 DNA 碎片的潜在作用,发现其中 6 种干酪 (Montagnard、Pont-l' Eveque、Brie、Camembert、Danablu 和 Blue) 表现出强烈抑制 HL-60 细胞活性和产生基因碎片的能力。同时他们也发现成熟型干酪与抗恶性细胞增生活性间的关系。但如果是在癌细胞而非正常细胞中观察,干酪中这些活性分子是否具备足够浓度产生活性,这些生物活性是否足够等问题仍待研究。

DE SIMONE 等^[105]评价了从 Mozzarella 干酪乳清样品中分离的多肽对由过氧化氢诱导的 CaCo-2 细胞系损伤的保护作用,发现乳清能使暴露细胞增生降低 43%,并通过流式细胞术发现线粒体超氧化物阴离子的产生量也随之降低。但是,从原料乳中提取的肽不具备这个作用,表明这种特定的活性物质产生在 Mozzarella 干酪加工的特定工艺。这个团队随后用反相高效液相法纯化了观察到的活性肽分子,发现这些肽主要来源于 κ-酪蛋白、酪蛋白糖巨肽和 β-酪蛋白^[106]。

此外,世界癌症研究基金会和美国癌症研究所的专家评估了 12 个病例对照研究和 2 项生态学研究来调查饮食中的钙与前列腺癌之间的关联,结果认为,目前存在的证据尚不能说明大量摄入牛奶等乳制品会导致前列腺癌的发生^[107]。上述队列研究结果的剂量反应明显,但病例对照研究却并非如此。结果表明只有当饮食中的钙含量非常高(摄入量 1.5 g/d 以上)时,前列腺癌和钙才有明显的相关性,而干酪含钙约为 800 mg/kg,即每天进食 1.5 kg 干酪才有可能引发前列腺癌。

2.7 其他生理功能

干酪具有抗氧化作用。GUPTA 等^[108]发现 Cheddar 干酪成熟 4 个月后抗氧化活性逐渐增加,抗氧化活性的变化与干酪水解形成可溶性肽的速率非

常类似。GUPTA 等^[109]接着用液质联用法鉴定了具抗氧化活性的主要肽,肽段与酪蛋白碎片中 α_{s1}-酪蛋白及 β-酪蛋白相匹配。此外,大部分 CPP 包含 3 个磷酸化丝氨酸残基及 2 个谷氨酸残基,形成磷酸丝氨酸簇。除了结合金属和抗龋齿功能^[110],CPP 也具有抗氧化^[111]、提高免疫活性^[112] 的功能。Parmigiano-Reggiano 干酪、Roquefort 干酪和 Feta 干酪等干酪水溶性提取液也被发现具有抗氧化活性^[113-114]。干酪中的另一重要生物活性多肽为阿片肽。阿片肽是免疫系统中重要的调节因子,以竞争性或非竞争性结合特定的目标细胞受体而发挥活性。研究最多的阿片肽受体物质为 β-酪啡肽及 β-酪蛋白^[115]。除了对中枢神经系统的作用,β-酪啡肽也被发现能调节肠道氨基酸物质的运输,通过肠粘液细胞调节粘液分泌,并通过刺激胰岛素和生长抑素影响餐后的生理代谢。此外,β-酪啡肽还被发现可延长胃肠通过时间并在动物和人体产生抗腹泻作用。研究对不同干酪中 β-酪啡肽的形成和形态进行了评价^[116-118],但这些肽在复杂的干酪基质中的吸收还需要进一步研究评价。

益生菌为肠道内常见的有益菌,能促进消化,抑制有害细菌,保护免疫系统。干酪由于其较高的 pH 值、脂肪含量和固形物含量,能够有效保护益生菌免受消化液破坏,是一种优良的益生菌载体^[119]。目前用于益生菌干酪研究的菌株主要是乳杆菌和双歧杆菌。研究表明,半软质干酪的益生菌在模拟的胃肠道能够存活^[120]。给小鼠饲喂乳杆菌菌株的白霉干酪,与对照组和合生元相比,能增加钙的保留率^[121]。

干酪还具有抗菌作用。干酪中的抗菌肽可通过乳蛋白水解,或在干酪加工过程中与微生物作用产生。PRITCHARD 等^[122]检测了 3 种不同的 Cheddar 干酪水溶性提取物中抗大肠杆菌、蜡样芽孢杆菌和金黄色葡萄球菌的抗菌肽活性。结果表明在适宜的方式下,大于 10 kDa 的肽能显著抑制大肠杆菌和蜡样芽孢杆菌的生长,然而活性肽组分未得到鉴定。

此外,一项对 20~59 岁的人群数字符号替代测试调查还发现摄食干酪可改善认知功能^[123],但机制尚未阐明。

3 研究展望

3.1 低脂干酪的感官品质及营养功能改善

随着消费者健康意识的增强,低脂干酪越来越受到追捧。但是,由于脂肪含量降低,低脂干酪的质构及感官特性大受影响,易出现质构过硬、易破裂、难以咀嚼、风味较差等缺陷。此外,由于缺乏脂肪导

致的某些磷脂和共轭亚油酸等营养成分缺失也是低脂干酪的一大缺陷。因此,如何改善低脂干酪的感官品质和营养功能成为近来干酪领域的研究热点。

3.2 干酪抗肿瘤机制

2012 年,全世界肿瘤患者约 1 406 万人,死亡人数为 820 万人,死亡率高达 58.3%。开发抗肿瘤功能食品并明确其作用机制一直是国内外研究的热点。HL-60 是人早幼粒白血病细胞,是应用最为广泛的用来研究细胞生长及分化的体外模型。最新的研究表明,长成熟期的干酪具有抑制 HL-60 和其他肿瘤细胞增生的潜力。但是干酪在成熟过程到底产生了哪种生物活性分子,还需要进一步研究解析。此外,哪种成分会影响 HL-60 细胞凋亡以及 DNA 细胞损伤和凋亡信号通路中细胞核形态学的改变,也亟待研究。

3.3 益生菌干酪的开发及益生菌对干酪中其他营养物质的作用

益生菌除了能维持肠道菌群平衡、改善肠道功能外,还有增强免疫力、抗衰老、降胆固醇等营养功能。乳制品是益生菌的最佳载体,因此益生菌干酪的开发也是干酪新产品开发的主要方向。但由于干酪的高盐度环境、成熟时间和温度及某些干酪制作过程中的加热和压榨工艺的限制,益生菌在干酪中

的生长也受到一定影响。另一方面,最近的研究发现益生菌干酪中的益生元(如菊粉、低聚果糖)会影响干酪中脂质的脂解过程,从而改变脂肪酸的组成,增加多不饱和脂肪酸的含量。但干酪加工工艺等因素对菌株及其酶代谢的影响仍待阐明。

3.4 干酪对人体心血管系统的影响

膳食对心血管疾病的影响一直是备受关注的热点。尽管干酪中饱和脂肪酸含量较高,但食用干酪却不增加血液中低密度脂蛋白胆固醇的水平,而血液中的低密度脂蛋白胆固醇水平的升高一直被认为是心血管疾病风险增加的标志。到底是由于干酪的高钙含量、高蛋白质含量还是发酵或其他因素带来的有益影响,其机制仍待阐明。

4 结束语

干酪是世界贸易量最大的乳制品之一,其巨大的消费市场与其高营养价值密切相关。大量动物试验和流行病学研究表明干酪在人体的防护龋齿、抗肥胖、降血压、心血管健康、骨骼健康及抗癌等方面发挥着重要作用。但由于对干酪营养价值认识不足,我国人年人均干酪消费量仍远落后于世界平均水平,因此,普及干酪的营养价值、培植干酪消费理念等对我国干酪的产业化发展意义重大。

参 考 文 献

1 Dietary Guidelines Advisory Committee. Dietary guidelines advisory committee report. US department of health and human services [M]. Washington: US Department of Agriculture, 2005.

2 HUTH P, DIRIENZO D, MILLER G. Major scientific advances with dairy foods in nutrition and health [J]. Journal of Dairy Science, 2006, 89(4): 1207-1221.

3 WALTHER B, SCHMID A, SIEBER R, et al. Cheese in nutrition and health [J]. Dairy Science and Technology, 2008, 88(4-5): 389-405.

4 O'BRIEN N M, O'CONNOR T P. Nutritional aspects of cheese [M]//FOX P F, MCSWEENEY P L H. Cheese: chemistry, physics and microbiology. London: Springer, 2004: 573-581.

5 RALTSO N R A, LEE J H, TRUBY H, et al. A systematic review and meta-analysis of elevated blood pressure and consumption of dairy foods [J]. Journal of Human Hypertension, 2012, 26(1): 3-13.

6 ZEMEL M B, THOMPSON W, MILSTEAD A, et al. Calcium and dairy acceleration of weight and fat loss during energy restriction in obese adults [J]. Obesity Research, 2004, 12(4): 582-590.

7 WU K, WILLETT W C, FUCHS C S, et al. Calcium intake and risk of colon cancer in women and men [J]. Journal of the National Cancer Institute, 2002, 94(6): 437-446.

8 IP M M, MASSO-WELCH P A, IP C. Prevention of mammary cancer with conjugated linoleic acid: role of the stroma and the epithelium [J]. Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia, 2003, 8(1): 103-118.

9 陈竺. 全国第三次死因回顾抽样调查报告 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008.

10 张兵, 杨月欣. 中国营养问题及对策思考 [J]. 营养学报, 2015, 37(1): 7-12.

11 ZHANG B, YANG Y X. Chinese nutrition problem and countermeasure [J]. Acta Nutrimenta Sinica, 2015, 37(1): 7-12. (in Chinese)

12 秦江梅. 中国慢性病及相关危险因素流行趋势、面临问题及对策 [J]. 中国公共卫生, 2014, 30(1): 1-4.

13 QIN J M. The related risk factors trend, problems and countermeasures of chronic diseases in China [J]. Chinese Journal of Public Health, 2014, 30(1): 1-4. (in Chinese)

14 中国奶业协会. 2014 年年度乳业贸易分析报告: 干酪进口 [R]. 2014: 11-12.

15 O'CONNOR D. World dairy production and trade: trade policy and development for Asia-by international dairy federation [J]. International Journal of Dairy Technology, 2008, 61(3): 309.

- 14 JOHNSON M, LUCEY J. Major technological advances and trends in cheese [J]. *Journal of Dairy Science*, 2006, 89(4): 1174–1178.
- 15 TOME D, BOS C, MARIOTTI F, et al. Protein quality and FAO/WHO recommendations [J]. *Sciences des Aliments (France)*, 2002, 22(4): 393–405.
- 16 JOINT F, WHO. Energy and protein requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation [C]//World Health Organization Technical Report Series. Geneva: World Health Organization, 1985, 724: 5–11.
- 17 BACHMANN H-P, BÜTIKOFER U, SIEBER R. On the occurrence of bioactive peptides in cheese [J]. *Mitteilungen aus Lebensmitteluntersuchung und Hygiene*, 2003, 94: 136–154.
- 18 SIEBER R. Zusammensetzung von Milch und Milchprodukten schweizerischer Herkunft [M]. Eidg. Forschungsanstalt für Milchwirtschaft Liebefeld, 2001.
- 19 SHINGFIELD K J, CHILLIARD Y, TOIVONEN V, et al. Trans fatty acids and bioactive lipids in ruminant milk [M]//BÖSZE Zsuzsanna. Bioactive components of milk. New York: Springer, 2008: 3–65.
- 20 MOZAFFARIAN D, KATAN M B, ASCHERIO A, et al. Trans fatty acids and cardiovascular disease [J]. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354(15): 1601–1613.
- 21 CHARDIGNY J-M, DESTAILLATS F, MALPUECH-BRUGÈRE C, et al. Do trans fatty acids from industrially produced sources and from natural sources have the same effect on cardiovascular disease risk factors in healthy subjects? Results of the trans fatty acids collaboration (transfact) study [J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2008, 87(3): 558–566.
- 22 JAKOBSEN M U, OVERVAD K, DYERBERG J, et al. Intake of ruminant trans fatty acids and risk of coronary heart disease [J]. *International Journal of Epidemiology*, 2008, 37(1): 173–182.
- 23 COLLOMB M, BÜTIKOFER U, SIEBER R, et al. Conjugated linoleic acid and trans fatty acid composition of cows' milk fat produced in lowlands and highlands [J]. *Journal of Dairy Research*, 2001, 68(3): 519–523.
- 24 PARIZA M W. Perspective on the safety and effectiveness of conjugated linoleic acid [J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2004, 79(6): 1132S–1136S.
- 25 RIOUX V, LEGRAND P. Saturated fatty acids: simple molecular structures with complex cellular functions [J]. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 2007, 10(6): 752–758.
- 26 ELWOOD P C, PICKERING J E, GIVENS D I, et al. The consumption of milk and dairy foods and the incidence of vascular disease and diabetes: an overview of the evidence [J]. *Lipids*, 2010, 45(10): 925–939.
- 27 GERMAN J B, DILLARD C J. Saturated fats: what dietary intake? [J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2004, 80(3): 550–559.
- 28 RIOUX V, CATHELINE D, BOURIEL M, et al. Dietary myristic acid at physiologically relevant levels increases the tissue content of C20: 5 n-3 and C20: 3 n-6 in the rat [J]. *Reproduction Nutrition Development*, 2005, 45(5): 599–612.
- 29 BAG O, UFSP, SFOPH. Funfter schweizerischer ernährungsbericht cinquieme rapport sur la nutrition en suisse [M]. Bern: Office Federal de la Sante Publique, 2005.
- 30 EBRINGER L, FERENČÍK M, KRAJČOVIČ J. Beneficial health effects of milk and fermented dairy products—review [J]. *Folia Microbiologica*, 2008, 53(5): 378–394.
- 31 PREEDY V R, WATSON R R, PATEL V B. Handbook of cheese in health: production, nutrition and medical sciences: cheese in the context of diet and nutrition [M]. Wageningen: Wageningen Academic Publishers, 2013: 16–23.
- 32 KHAN N C, VAN HOAN P. Vietnam recommended dietary allowances 2007 [J]. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 2008, 17(Suppl. 2): 409–415.
- 33 United States Department of Agriculture. National nutrient database for standard reference [EB/OL]. http://www.ars.usda.gov/main/site_main.htm?modecode=80-40-05-25.
- 34 HENRI-DUBERNET S, DESMASURES N, GUÉGUEN M. Diversity and dynamics of lactobacilli populations during ripening of RDO Camembert cheese [J]. *Canadian Journal of Microbiology*, 2008, 54(3): 218–228.
- 35 KINDSTEDT P, CARIC M, MILANOVIC S. Pasta-filata cheeses [M]//FOX P F, MCSWEENEY P L H, COGAN T M, et al. Cheese: chemistry, physics and microbiology. Amsterdam: Elsevier, 2004, 2: 251–277.
- 36 LAWRENCE R, GILLES J, CREAMER L. Cheddar cheese and related dry-salted cheese varieties [M]// Cheese: chemistry, physics and microbiology. Amsterdam: Elsevier, 2004: 71–102.
- 37 YATES M, DRAKE M. Texture properties of Gouda cheese [J]. *Journal of Sensory Studies*, 2007, 22(5): 493–506.
- 38 KASHKET S, DEPAOLA D P. Cheese consumption and the development and progression of dental caries [J]. *Nutrition Reviews*, 2002, 60(4): 97–103.
- 39 JENSEN M E, DONLY K, WEFEL J S. Assessment of the effect of selected snack foods on the remineralization/demineralization of enamel and dentin [J]. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 2000, 1(3): 1–12.
- 40 KASHKET S, DEPAOLA D P. Cheese consumption and the development and progression of dental caries [J]. *Nutrition Reviews*, 2002, 60(4): 97–103.
- 41 OSHIRO M, YAMAGUCHI K, TAKAMIZAWA T, et al. Effect of CPP-ACP paste on tooth mineralization: an FE-SEM study [J]. *Journal of Oral Science*, 2007, 49(2): 115–120.
- 42 PHELAN M, AHERNE A, FITZGERALD R J, et al. Casein-derived bioactive peptides: biological effects, industrial uses, safety aspects and regulatory status [J]. *International Dairy Journal*, 2009, 19(11): 643–654.

- 43 BRAUN S D, NIMMAGUDDA R. Methods for treating or preventing diseases of the oral cavity: US, 6,482,396 [P]. 2002-11-19.
- 44 NAMMI S, KOKA S, CHINNALA K M, et al. Obesity: an overview on its current perspectives and treatment options [J]. *Nutrition Journal*, 2004, 3(3): 1-8.
- 45 BEYDOUN M A, GARY T L, CABALLERO B H, et al. Ethnic differences in dairy and related nutrient consumption among US adults and their association with obesity, central obesity, and the metabolic syndrome [J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2008, 87(6): 1914-1925.
- 46 ZEMEL M B, SHI H, GREER B, et al. Regulation of adiposity by dietary calcium [J]. *The FASEB Journal*, 2000, 14(9): 1132-1138.
- 47 LIN Y C, LYLE R M, MCCABE L D, et al. Dairy calcium is related to changes in body composition during a two-year exercise intervention in young women [J]. *Journal of the American College of Nutrition*, 2000, 19(6): 754-760.
- 48 ZEMEL M B, MILLER S L. Dietary calcium and dairy modulation of adiposity and obesity risk [J]. *Nutrition Reviews*, 2004, 62(4): 125-131.
- 49 SNIJDER M B, VAN DER HEIJDEN A A, VAN DAM R M, et al. Is higher dairy consumption associated with lower body weight and fewer metabolic disturbances? The Hoorn study [J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2007, 85(4): 989-995.
- 50 HEANEY R P. Calcium intake and disease prevention [J]. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 2006, 50(4): 685-693.
- 51 COLAKOGLU S, COLAKOGLU M, TANELI F, et al. Cumulative effects of conjugated linoleic acid and exercise on endurance development, body composition, serum leptin and insulin levels [J]. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 2006, 46(4): 570-577.
- 52 LASO N, BRUGUÉ E, VIDAL J, et al. Effects of milk supplementation with conjugated linoleic acid (isomers cis-9, trans-11 and trans-10, cis-12) on body composition and metabolic syndrome components [J]. *British Journal of Nutrition*, 2007, 98(4): 860-867.
- 53 WATRAS A, BUCHHOLZ A, CLOSE R, et al. The role of conjugated linoleic acid in reducing body fat and preventing holiday weight gain [J]. *International Journal of Obesity*, 2007, 31(3): 481-487.
- 54 LARSEN T M, TOUBRO S, GUDMUNDSEN O, et al. Conjugated linoleic acid supplementation for 1 y does not prevent weight or body fat regain [J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2006, 83(3): 606-612.
- 55 NAGPAL R, YADAV H, PUNIYA A K, et al. Conjugated linoleic acid: sources, synthesis and potential health benefits—an overview [J]. *Current Topics in Nutraceutical Research*, 2007, 5(2-3): 55-66.
- 56 BEHN A, UR E. The obesity epidemic and its cardiovascular consequences [J]. *Current Opinion in Cardiology*, 2006, 21(4): 353-360.
- 57 SIMON J A, BROWNER W S, TAO J L, et al. Calcium intake and blood pressure in elderly women [J]. *American Journal of Epidemiology*, 1992, 136(10): 1241-1247.
- 58 WANG L, MANSON J A E, BURING J E, et al. Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women [J]. *Hypertension*, 2008, 51(4): 1073-1079.
- 59 ALLENDER P S, CUTLER J A, FOLLMANN D, et al. Dietary calcium and blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Annals of Internal Medicine*, 1996, 124(9): 825-831.
- 60 PFEIFER M, BEGEROW B, MINNE H W, et al. Effects of a short-term vitamin D₃ and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women I [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001, 86(4): 1633-1637.
- 61 TRUMBO P R, ELLWOOD K C. Supplemental calcium and risk reduction of hypertension, pregnancy-induced hypertension, and preeclampsia: an evidence-based review by the US Food and Drug Administration [J]. *Nutrition Reviews*, 2007, 65(2): 78-87.
- 62 MASSEY L K. Dairy food consumption, blood pressure and stroke [J]. *The Journal of Nutrition*, 2001, 131(7): 1875-1878.
- 63 SACKS F M, SVETKEY L P, VOLLMER W M, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet [J]. *New England Journal of Medicine*, 2001, 344(1): 3-10.
- 64 MILLER G D, DIRIENZO D D, REUSSER M E, et al. Benefits of dairy product consumption on blood pressure in humans: a summary of the biomedical literature [J]. *Journal of the American College of Nutrition*, 2000, 19(Suppl. 2): 147S-164S.
- 65 YUAN W L, KAKINAMI L, GRAY-DONALD K, et al. Influence of dairy product consumption on children's blood pressure: results from the QUALITY cohort [J]. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 2013, 113(7): 936-941.
- 66 MEISEL H, WALSH D, MURRAY B, et al. ACE inhibitory peptides [M] // MINE Yoshinori, SHAHIDI Fereidoon. *Nutraceutical proteins and peptides in health and disease*. Abingdon: Taylor & Francis Group, 2006: 269-315.
- 67 MIGUEL M, GÓMEZ-RUIZ J, RECIO I, et al. Changes in arterial blood pressure after single oral administration of milk-casein-derived peptides in spontaneously hypertensive rats [J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2010, 54(10): 1422-1427.
- 68 GÓMEZ-RUIZ J, TABORDA G, AMIGO L, et al. Identification of ACE-inhibitory peptides in different Spanish cheeses by tandem mass spectrometry [J]. *European Food Research and Technology*, 2006, 223(5): 595-601.
- 69 SAITO T, NAKAMURA T, KITAZAWA H, et al. Isolation and structural analysis of antihypertensive peptides that exist naturally in Gouda cheese [J]. *Journal of Dairy Science*, 2000, 83(7): 1434-1440.
- 70 STEPANIAK L, JEDRYCHOWSKI L, WROBLEWSKA B, et al. Immunoreactivity and inhibition of angiotensin I converting

- enzyme and lactococcal oligopeptidase by peptides from cheese [J]. *Italian Journal of Food Science*, 2001, 13(4): 373–381.
- 71 LOPEZ-FANDINO R, OTTE J, VAN CAMP J. Physiological, chemical and technological aspects of milk-protein-derived peptides with antihypertensive and ACE-inhibitory activity [J]. *International Dairy Journal*, 2006, 16(11): 1277–1293.
- 72 BÜTIKOFER U, MEYER J, SIEBER R, et al. Quantification of the angiotensin-converting enzyme-inhibiting tripeptides Val-Pro-Pro and Ile-Pro-Pro in hard, semi-hard and soft cheeses [J]. *International Dairy Journal*, 2007, 17(8): 968–975.
- 73 MEYER J, BÜTIKOFER U, WALTHER B, et al. Hot topic: changes in angiotensin-converting enzyme inhibition and concentrations of the tripeptides Val-Pro-Pro and Ile-Pro-Pro during ripening of different Swiss cheese varieties [J]. *Journal of Dairy Science*, 2009, 92(3): 826–836.
- 74 BÜTIKOFER U, MEYER J, SIEBER R, et al. Occurrence of the angiotensin-converting enzyme-inhibiting tripeptides Val-Pro-Pro and Ile-Pro-Pro in different cheese varieties of Swiss origin [J]. *Journal of Dairy Science*, 2008, 91(1): 29–38.
- 75 CHOI H K, LIU S, CURHAN G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: The Third National Health and Nutrition Examination Survey [J]. *Arthritis & Rheumatism*, 2005, 52(1): 283–289.
- 76 MCCARRON D A, REUSSER M E. Hypertensive cardiovascular disease: risk reduction by dietary calcium and dairy foods [J]. *Sciences des Aliments (France)*, 2002, 22(4): 415–421.
- 77 HIGURASHI S, KUNIEDA Y, MATSUYAMA H, et al. Effect of cheese consumption on the accumulation of abdominal adipose and decrease in serum adiponectin levels in rats fed a calorie dense diet [J]. *International Dairy Journal*, 2007, 17(10): 1224–1231.
- 78 NESTEL P, CHRONOPULOS A, CEHUN M. Dairy fat in cheese raises LDL cholesterol less than that in butter in mildly hypercholesterolaemic subjects [J]. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2005, 59(9): 1059–1063.
- 79 CHRISTENSEN R, LORENZEN J K, SVITH C R, et al. Effect of calcium from dairy and dietary supplements on faecal fat excretion: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Obesity Reviews*, 2009, 10(4): 475–486.
- 80 SOERENSEN K V, THORNING T K, ASTRUP A, et al. Effect of dairy calcium from cheese and milk on fecal fat excretion, blood lipids, and appetite in young men [J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2014, 99(5): 984–991.
- 81 HJERPSTED J, LEEDO E, THOLSTRUP T. Cheese intake in large amounts lowers LDL-cholesterol concentrations compared with butter intake of equal fat content [J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2011, 94(6): 1479–1484.
- 82 HOUSTON D, DRIVER K, BUSH A, et al. The association between cheese consumption and cardiovascular risk factors among adults [J]. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 2008, 21(2): 129–140.
- 83 KRITCHEVSKY D, TEPPER S A, Wright S, et al. Influence of conjugated linoleic acid (CLA) on establishment and progression of atherosclerosis in rabbits [J]. *Journal of the American College of Nutrition*, 2000, 19(4): 472S–477S.
- 84 SOFI F, BUCCIONI A, CESARI F, et al. Effects of a dairy product (pecorino cheese) naturally rich in cis-9, trans-11 conjugated linoleic acid on lipid, inflammatory and haemorheological variables: a dietary intervention study [J]. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2010, 20(2): 117–124.
- 85 RITZENTHALER K L, MCGUIRE M K, MCGUIRE M A, et al. Consumption of conjugated linoleic acid (CLA) from CLA-enriched cheese does not alter milk fat or immunity in lactating women [J]. *The Journal of Nutrition*, 2005, 135(3): 422–430.
- 86 MATLIK L, SAVAIANO D, MCCABE G, et al. Perceived milk intolerance is related to bone mineral content in 10-to 13-year-old female adolescents [J]. *Pediatrics*, 2007, 120(3): e669–e677.
- 87 KATO K, TAKADA Y, MATSUYAMA H, et al. Milk calcium taken with cheese increases bone mineral density and bone strength in growing rats [J]. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 2002, 66(11): 2342–2346.
- 88 CHENG S, LYYTIKÖINEN A, KRÖGER H, et al. Effects of calcium, dairy product, and vitamin D supplementation on bone mass accrual and body composition in 10-12-y-old girls: a 2-y randomized trial [J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2005, 82(5): 1115–1126.
- 89 BONJOUR J-P, BENOIT V, ROUSSEAU B, et al. Consumption of vitamin D-and calcium-fortified soft white cheese lowers the biochemical marker of bone resorption TRAP 5b in postmenopausal women at moderate risk of osteoporosis fracture [J]. *The Journal of Nutrition*, 2012, 142(4): 698–703.
- 90 BIZIK B K, DING W, CERKLEWSKI F L. Evidence that bone resorption of young men is not increased by high dietary phosphorus obtained from milk and cheese [J]. *Nutrition Research*, 1996, 16(7): 1143–1146.
- 91 TAKEDA E, YAMAMOTO H, YAMANAKA-OKUMURA H, et al. Dietary phosphorus in bone health and quality of life [J]. *Nutrition Reviews*, 2012, 70(6): 311–321.
- 92 SHIMIZU H, NAKAGAMI H, OSAKO M K, et al. Angiotensin II accelerates osteoporosis by activating osteoclasts [J]. *The FASEB Journal*, 2008, 22(7): 2465–2475.
- 93 TULIPANO G, BULGARI O, CHESSA S, et al. Direct effects of casein phosphopeptides on growth and differentiation of in vitro cultured osteoblastic cells (MC3T3–E1) [J]. *Regulatory Peptides*, 2010, 160(1): 168–174.
- 94 MCCARRON D A, HEANEY R P. Estimated healthcare savings associated with adequate dairy food intake [J]. *American Journal of Hypertension*, 2004, 17(1): 88–97.
- 95 BELURY M A. Inhibition of carcinogenesis by conjugated linoleic acid: potential mechanisms of action [J]. *The Journal of Nutrition*, 2002, 132(10): 2995–2998.
- 96 FURUYA H, SHIMIZU Y, KAWAMORI T. Sphingolipids in cancer [J]. *Cancer and Metastasis Reviews*, 2011, 30(3–4):

- 567 – 576.
- 97 PONNUSAMY S, MEYERS-NEEDHAM M, SENKAL C E, et al. Sphingolipids and cancer: ceramide and sphingosine-1-phosphate in the regulation of cell death and drug resistance[J]. *Future Oncology*, 2010, 6(10): 1603 – 1624.
- 98 WEHRMULLER K. Occurrence and biological properties of sphingolipids—a review [J]. *Current Nutrition & Food Science*, 2007, 3(2): 161 – 173.
- 99 BERRA B, COLOMBO I, SOTTOCORNOLA E, et al. Dietary sphingolipids in colorectal cancer prevention [J]. *European Journal of Cancer Prevention*, 2002, 11(2): 193 – 197.
- 100 ROY M, KUWABARA Y, HARA K, et al. Peptides from the N-terminal end of bovine lactoferrin induce apoptosis in human leukemic (HL-60) cells [J]. *Journal of Dairy Science*, 2002, 85(9): 2065 – 2074.
- 101 MADER J S, SALSAMAN J, CONRAD D M, et al. Bovine lactoferricin selectively induces apoptosis in human leukemia and carcinoma cell lines [J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2005, 4(4): 612 – 624.
- 102 DE LEBLANC A D M, MATAR C, LEBLANC N, et al. Effects of milk fermented by *Lactobacillus helveticus* R389 on a murine breast cancer model [J]. *Breast Cancer Research*, 2005, 7(4): R477 – R486.
- 103 YANG N, STRØM M B, MEKONNEN S M, et al. The effects of shortening lactoferrin derived peptides against tumour cells, bacteria and normal human cells [J]. *Journal of Peptide Science*, 2004, 10(1): 37 – 46.
- 104 YASUDA S, OHKURA N, SUZUKI K, et al. Effects of highly ripened cheeses on HL-60 human leukemia cells: antiproliferative activity and induction of apoptotic DNA damage [J]. *Journal of Dairy Science*, 2010, 93(4): 1393 – 1400.
- 105 DE SIMONE C, PICARIELLO G, MAMONE G, et al. Characterisation and cytomodulatory properties of peptides from Mozzarella di Bufala Campana cheese whey [J]. *Journal of Peptide Science*, 2009, 15(3): 251 – 258.
- 106 DE SIMONE C, FERRANTI P, PICARIELLO G, et al. Peptides from water buffalo cheese whey induced senescence cell death via ceramide secretion in human colon adenocarcinoma cell line [J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2011, 55(2): 229 – 238.
- 107 World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, and physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective[M]. Washington D. C.: AICR, 2007: 127 – 134.
- 108 GUPTA A, MANN B, KUMAR R, et al. Antioxidant activity of Cheddar cheeses at different stages of ripening [J]. *International Journal of Dairy Technology*, 2009, 62(3): 339 – 347.
- 109 GUPTA A, MANN B, KUMAR R, et al. Identification of antioxidant peptides in cheddar cheese made with adjunct culture *Lactobacillus casei* ssp. *casei* 300 [J]. *Milchwissenschaft*, 2010, 65(4): 396 – 399.
- 110 COCHRANE N J, REYNOLDS E C. Casein phosphopeptides in oral health [M] // WILSON M. Food constituents and oral health. Boca Raton: CRC Press, 2009: 185 – 224.
- 111 KITTS D. Antioxidant properties of casein-phosphopeptides [J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2005, 16(12): 549 – 554.
- 112 KITTS D D, NAKAMURA S. Calcium-enriched casein phosphopeptide stimulates release of IL-6 cytokine in human epithelial intestinal cell line [J]. *Journal of Dairy Research*, 2006, 73(1): 44 – 48.
- 113 MEIRA S M M, DAROIT D J, Helfer V E, et al. Bioactive peptides in water-soluble extracts of ovine cheeses from Southern Brazil and Uruguay[J]. *Food Research International*, 2012, 48(1): 322 – 329.
- 114 BOTTESINI C, PAOLELLA S, LAMBERTINI F, et al. Antioxidant capacity of water soluble extracts from Parmigiano-Reggiano cheese[J]. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 2013, 64(8): 953 – 958.
- 115 DE NONI I, FITZGERALD R J, KORHONEN H J T, et al. Review of the potential health impact of β -casomorphins and related peptides[J]. *EFSA Journal*, 2009, 231: 1 – 107.
- 116 DE NONI I, CATTANEO S. Occurrence of β -casomorphins 5 and 7 in commercial dairy products and in their digests following in vitro simulated gastro-intestinal digestion [J]. *Food Chemistry*, 2010, 119(2): 560 – 566.
- 117 KOSTYRA E, SIENKIEWICZ-SZŁAPKA E, JARMOŁOWSKA B, et al. Opioid peptides derived from milk proteins [J]. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*, 2004, 13(Supp.1): 25 – 35.
- 118 SIENKIEWICZ-SZŁAPKA E, JARMOŁOWSKA B, KRAWCZUK S, et al. Contents of agonistic and antagonistic opioid peptides in different cheese varieties [J]. *International Dairy Journal*, 2009, 19(4): 258 – 263.
- 119 DA CRUZ A G, BURITI F C A, DE SOUZA C H B, et al. Probiotic cheese: health benefits, technological and stability aspects [J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2009, 20(8): 344 – 354.
- 120 MÄKELÄINEN H, FORSSTEN S, OLLI K, et al. Probiotic lactobacilli in a semi-soft cheese survive in the simulated human gastrointestinal tract [J]. *International Dairy Journal*, 2009, 19(11): 675 – 683.
- 121 KLOBUKOWSKI J, MODZELEWSKA-KAPITULA M, KORNACKI K. Calcium bioavailability from diets based on white cheese containing probiotics or synbiotics in short-time study in rats [J]. *Pakistan Journal of Nutrition*, 2009, 8(7): 933 – 936.
- 122 PRITCHARD S R, PHILLIPS M, KAILASAPATHY K. Identification of bioactive peptides in commercial Cheddar cheese [J]. *Food Research International*, 2010, 43(5): 1545 – 1548.
- 123 PARK K M, FULGONI V L. The association between dairy product consumption and cognitive function in the National Health and Nutrition Examination Survey [J]. *British Journal of Nutrition*, 2013, 109(6): 1135 – 1142.